



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 231/38, A61K 7/13</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/08970</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. April 1994 (28.04.94)</p>		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02641</p><p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1993 (29.09.93)</p><p>(30) Prioritätsdaten: P 42 34 887.0 16. Oktober 1992 (16.10.92) DE</p><p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p><p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : NEUNHOEFFER, Hans [DE/DE]; Auf dem Sand 1, D-64367 Mühlthal (DE). GERSTUNG, Stefan [DE/DE]; Schäferweg 27, D-64354 Reinheim (DE). CLAUSEN, Thomas [DE/DE]; Ernst-Pasqué-Strasse 35A, D-64665 Alsbach (DE). BALZER, Wolfgang, R. [DE/DE]; Im Kiesling 12, D-64665 Alsbach (DE).</p></td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><p>(74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELLSCHAFT; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p><p>(81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p><p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p></td></tr></table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02641</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1993 (29.09.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 34 887.0 16. Oktober 1992 (16.10.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : NEUNHOEFFER, Hans [DE/DE]; Auf dem Sand 1, D-64367 Mühlthal (DE). GERSTUNG, Stefan [DE/DE]; Schäferweg 27, D-64354 Reinheim (DE). CLAUSEN, Thomas [DE/DE]; Ernst-Pasqué-Strasse 35A, D-64665 Alsbach (DE). BALZER, Wolfgang, R. [DE/DE]; Im Kiesling 12, D-64665 Alsbach (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELLSCHAFT; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02641</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1993 (29.09.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 34 887.0 16. Oktober 1992 (16.10.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : NEUNHOEFFER, Hans [DE/DE]; Auf dem Sand 1, D-64367 Mühlthal (DE). GERSTUNG, Stefan [DE/DE]; Schäferweg 27, D-64354 Reinheim (DE). CLAUSEN, Thomas [DE/DE]; Ernst-Pasqué-Strasse 35A, D-64665 Alsbach (DE). BALZER, Wolfgang, R. [DE/DE]; Im Kiesling 12, D-64665 Alsbach (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELLSCHAFT; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: OXIDATION HAIR DYE CONTAINING 4,5-DIAMINOPYRAZOLE DERIVATIVES AND NOVEL 4,5-DIAMINOPYRAZOLE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION</p> <p>(54) Bezeichnung: OXIDATIONSHAARFÄRBEMITTEL MIT EINEM GEHALT AN 4,5-DIAMINOPYRAZOLDERIVATEN SOWIE NEUE 4,5-DIAMINOPYRAZOLDERIVATE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"><p style="margin-left: 400px;">(I)</p></div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>Agents for the oxidative dyeing of hair based on a developer-coupler combination containing as the developer a 4,5-diaminopyrazole derivative of general formula (I) in which R¹ is halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy and R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ hydroxyalkyl, or their physiologically acceptable, water-soluble salts, and novel 4,5-diaminopyrazole derivatives.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis einer Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination, welches als Entwicklersubstanz ein 4,5-Diaminopyrazolderivat der allgemeinen Formel (I), mit R¹ = Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, R² = Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Hydroxyalkyl, oder dessen physiologisch verträgliche, wasserlösliche Salze enthält, sowie neue 4,5-Diaminopyrazolderivate.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Oxidationshaarfärbemittel mit einem Gehalt an 4,5-Diaminopyrazolderivaten sowie neue 4,5-Diaminopyrazolderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis von 4,5-Diaminopyrazolderivaten als Entwicklersubstanz sowie neue 4,5-Diaminopyrazolderivate.

Auf dem Gebiet der Haarfärbung haben Oxidationsfarbstoffe eine wesentliche Bedeutung erlangt. Die Färbung entsteht hierbei durch Reaktion bestimmter Entwicklersubstanzen mit bestimmten Kupplersubstanzen in Gegenwart eines geeigneten Oxidationsmittels.

Als Entwicklersubstanzen werden insbesondere 2,5-Diaminotoluol, 2,5-Diaminophenylethylalkohol, p-Aminophenol und 1,4-Diaminobenzol eingesetzt. Von den vorzugsweise verwendeten Kupplersubstanzen sind Resorcin, 4-Chlorresorcin, 1-Naphthol, 3-Aminophenol, 5-Amino-2-methylphenol und Derivate des m-Phenylendiamins zu nennen.

An Oxidationsfarbstoffe, die zur Färbung menschlicher Haare verwendet werden, sind zahlreiche besondere Anforderungen gestellt. So müssen sie in toxikologischer und dermatologischer Hinsicht unbedenklich sein und Färbungen in der gewünschten Intensität ermöglichen. Ferner wird für die erzielten Haarfärbungen eine gute Licht-, Dauerwell-, Säure- und Reibeechtheit gefordert. Auf jeden Fall aber müssen solche Haarfärbungen ohne Einwirkung von Licht, Reibung und chemischen Mitteln über einen Zeitraum von mindestens 4 bis 6 Wochen stabil

bleiben. Außerdem ist es erforderlich, daß durch Kombination geeigneter Entwickler- und Kupplerkomponenten eine breite Palette verschiedener Farbnuancen erzeugt werden kann. Zur Erzielung natürlicher und besonders modischer Nuancen im Rotbereich wird vor allem 4-Aminophenol, allein oder im Gemisch mit anderen Entwickler-substanzen in Kombination mit geeigneten Kupplungs-substanzen eingesetzt.

Gegen den für den Rotbereich der Farbskala bisher hauptsächlich eingesetzten Entwickler 4-Aminophenol wurden in letzter Zeit Bedenken in bezug auf die physiologische Verträglichkeit erhoben, während die in neuerer Zeit empfohlenen Entwicklersubstanzen, wie zum Beispiel Pyrimidinderivate, in färberischer Hinsicht nicht völlig zufriedenstellen können. Die in der DE-OS 21 60 317 beschriebenen Pyrazolderivate, wie zum Beispiel das 3-Amino-1-phenyl-2-pyrazolon-5, färben Haare nur in sehr geringen, für die Haarfärbep Praxis unbrauchbaren, Farbtiefen an.

In der DE-OS 38 43 892 werden Pyrazolderivate beschrieben, die mit unterschiedlichen Kupplungssubstanzen intensive Ausfärbungen geben. Die dort beschriebenen Verbindungen sind allerdings nur durch sehr aufwendige Syntheseverfahren und in geringen Ausbeuten erhältlich.

Zur Darstellung von 1-Methyl-4,5-Diaminopyrazol sind in der Literatur verschiedene Wege beschrieben. Ausgehend von Ethoxymethylen-cyanessigsäure-ethylester und Methylhydrazin wird nach H. Dorn et al., Chem. Ber. 98, 3368

(1965) in einer Ausbeute von 53 Prozent die 5-Amino-1-methyl-pyrazol-4-carbonsäure enthalten, aus der durch Decarboxylierung in einer Ausbeute von 75 Prozent das 5-Amino-1-methyl-pyrazol entsteht (Gesamtausbeute 40 Prozent). In der DE-OS 21 41 700 ist ein Einstufenverfahren beschrieben, nach dem aus N,N-Dimethylaminoacrylnitril und Methylhydrazin das 5-Amino-1-methyl-pyrazol in 71-prozentiger Ausbeute erhalten werden soll. Zur weiteren Umsetzung läßt sich diese Verbindung nach M.A. Khan et al., Can. J. Chem. 49, 3566 (1971) mit einer Ausbeute von 23 Prozent zum 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol umsetzen.

Die katalytische Reduktion dieses Produkts liefert nach V.P. Perevalov et al; Khim. Geterotsicl. Soedin. 8, 1090 (1985) 1-Methyl-4,5-diamino-pyrazol-dihydrochlorid in einer Ausbeute von etwa 79 Prozent. Nach dieser Reaktionsfolge beträgt die Gesamtausbeute an 1-Methyl-4,5-diamino-pyrazol 13 Prozent über alle Stufen.

Bessere Ausbeuten werden erhalten, wenn man 5-Amino-1-methyl-pyrazol nach H. Dorn et al, Liebigs Ann. Chem., 717, 118 (1968) mit Isoamylnitrit zum 5-Amino-1-methyl-4-nitroso-pyrazol umsetzt (Rohausbeute ca. 97 Prozent) und anschließend mit Zinnchlorid zum Endprodukt reduziert (Ausbeute 67 Prozent), so daß die Gesamtausbeute nach diesem Verfahren 46 Prozent über alle Stufen beträgt.

Eine entsprechende Synthese ist für das 1-Benzyl-4,5-diamino-pyrazol in der DE-OS 34 32 983 beschrieben. Ausgehend von Ethoxymethylen-cyanessigsäureethylester und Benzylhydrazin wird 5-Amino-1-benzyl-pyrazol-carbonsäureethylester erhalten, nach Esterspaltung, Decarboxylierung, Nitrosierung und Reduktion wird das 1-Benzyl-4,5-diamino-pyrazol in einer Gesamtausbeute von 30 Prozent erhalten.

Neben den zum Teil geringen Ausbeuten beinhalten die hier beschriebenen Verfahren noch weitere Nachteile. So ist hier noch nicht berücksichtigt, daß die Ausgangsverbindungen wie zum Beispiel Ethoxymethyl-cyanessigsäureethylester beziehungsweise N,N-Dimethylaminoacrylnitril, wie auch bestimmte Hydrazinderivate, nicht käuflich erhältlich sind und ebenfalls durch zum Teil aufwendige Synthesen hergestellt werden müssen. Darüber hinaus sind die technischen verfügbaren Hydrazinderivate als giftig und zum Teil als carcinogenverdächtige Substanzen eingestuft. Weiterhin ist die Herstellung von Verbindungen, die an der 5-ständigen Aminogruppe substituiert sind (zum Beispiel Alkyl, Hydroxyalkyl, Benzyl) nach diesem Verfahren beziehungsweise durch Folgeschritte nicht beschrieben. Ein weiterer Nachteil dieser Synthese besteht darin, daß die Ringalkylierung schon im ersten Reaktionsschritt eingebracht wird, das heißt, daß bereits zu Beginn der Synthese spezielle Ausgangsverbindungen benötigt werden.

In diesem Fall wäre es günstiger ein in 4- und 5-Stellung substituiertes Pyrazolderivat am Ringstickstoff zu alkylieren, wodurch man durch Wahl verschiedener Alkylierungsmittel erst am Ende der Synthese zu unterschiedlichen Derivaten gelangt. Ein Verfahren zur Herstellung von 1-Methyl-4,5-diamino-pyrazol ist in der DE-OS 38 43 892 beschrieben. Danach liefert die Alkylierung von 3(5)-Amino-4-nitro-pyrazol - das durch Cyclisierung von 2-Chloracrylnitril mit Hydrazin (G. Ege, Angew. Chem., 86, 237 (1974)) und anschließender Acetylierung der Aminogruppe, Nitrierung und Abspaltung der Schutzgruppe in einer Gesamtausbeute von etwa 41 Prozent gebildet wird - mit Dimethylsulfat in einer Ausbeute von 70 Prozent ein Isomerengemisch, aus dem nach chromatographischer Trennung das gewünschte 5-Amino-1-methyl-4-

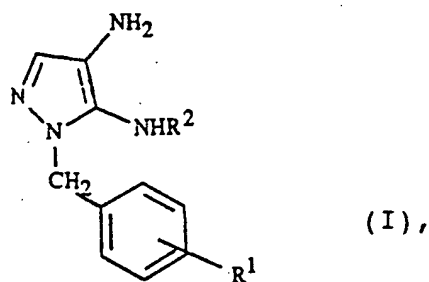
nitro-pyrazol in einer Ausbeute von 25 Prozent und das isomere 3-Amino-1-methyl-4-nitro-pyrazol in einer Ausbeute von 45 Prozent erhalten werden. Nach Reduktion der Nitroverbindungen wurden die entsprechenden Diamino-Verbindungen isoliert.

Die Umsetzung von 3(5)-Amino-4-nitropyrazol mit Benzylbromid ist ebenfalls in der DE-OS 38 43 892 beschrieben, wobei die Bildung des gewünschten 5-Amino-1-benzol-4-nitro-pyrazols nicht erfolgt; man erhält vielmehr ein Gemisch, aus dem nach chromatographischer Trennung etwa 18 Prozent 1-Benzyl-3-benzylamino-4-nitro-pyrazol und 78 Prozent 3-Amino-1-benzyl-4-nitro-pyrazol erhalten werden.

Auch nach diesem Verfahren lassen sich substituierte Pyrazolderivate, wie 5-Amino-1-alkyl-4-nitro-pyrazole beziehungsweise 5-Amino-1-benzyl-4-nitro-pyrazole sowie auch an der 5-Aminogruppe substituierte Verbindungen, die durch Reduktion in die entsprechenden Diamino-Verbindungen überführt werden können, nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten darstellen. Weiterhin muß auch bei diesem Verfahren das nicht unbedenkliche Hydrazin verwendet werden.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Oxidationsfärbemittel auf der Basis einer Entwicklersubstanz/Kupplersubstanz-Kombination zur Verfügung zu stellen, in dem eine Entwicklersubstanz für den Rotbereich enthalten ist, welche physiologisch sehr gut verträglich ist, mit üblichen Kupplersubstanzen das Haar in brillanten roten Farbtönen mit einer hohen Farbtiefe färbt und technisch in guten Ausbeuten herstellbar ist.

Hierzu wurde nun gefunden, daß durch ein Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis einer Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination, welche als Entwicklersubstanz ein 4,5-Diaminopyrazol der allgemeinen Formel (I),



in der R^1 gleich Halogen Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^2 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder dessen physiologisch verträgliche, wasserlösliche Salze enthält, diese Aufgabe in hervorragender Weise gelöst wird.

In dem Haarfärbemittel sollen die Entwicklersubstanzen der Formel (I), von denen das 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol, das 4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazol, das 4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol und das 4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazol bevorzugt ist, in einer Menge von 0,01 bis 3,0 Gewichtsprozent, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 2,5 Gewichtsprozent, enthalten sein.

Obwohl die vorteilhaften Eigenschaften der hier beschriebenen neuen Entwicklersubstanzen es nahelegen, diese als alleinige Entwicklersubstanz zu verwenden, ist es selbstverständlich auch möglich, die Entwicklersubstanzen der Formel (I) gemeinsam mit bekannten Entwicklersubstanzen, wie zum Beispiel 1,4-Diaminobenzol, 2,5-Diaminotoluol oder 2,5-Diaminophenylethylalkohol, einzusetzen.

Als Kupplersubstanzen kommen vorzugsweise α -Naphthol, Resorcin, 4-Chlorresorcin, 4,6-Dichlorresorcin, 2-Methylresorcin, 2-Amino-4-(2'-hydroxyethyl)-amino-anisol, 2,4-Diaminophenylalkohol, m-Phenylendiamin, 5-Amino-2-methylphenol, 2,4-Diaminophenoxyethanol, 4-Amino-2-hydroxyphenoxyethanol, 3-Aminophenol, 3-Amino-2-methylphenol, 4-Hydroxy-1,2-methylenedioxybenzol, 4-Amino-1,2-methylenedioxybenzol, 4-(2'-Hydroxyethyl)-amino-1,2-methylenedioxybenzol, 2,4-Diaminobenzylalkohol, 2,4-Diamino-phenetol, 2,4-Diamino-5-methylphenetol, 4-Hydroxyindol, 3-Amino-5-hydroxy-2,6-dimethoxypyridin und 3,5-Diamino-2,6-dimethoxypyridin in Betracht.

Die Kuppler- und Entwicklersubstanzen können in dem Haarfärbemittel jeweils einzeln oder im Gemisch miteinander enthalten sein.

Die Gesamtmenge der in dem hier beschriebenen Haarfärbemittel enthaltenen Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination beträgt 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent, wobei eine Menge von 0,5 bis 4,0 Gewichtsprozent bevorzugt ist. Die Entwicklerkomponenten werden im allgemeinen in etwa äquimolaren Mengen, bezogen auf die Kupplerkomponenten, eingesetzt. Es ist jedoch nicht nachteilig, wenn die Entwicklerkomponenten diesbezüglich in einem gewissen Überschuß oder Unterschluß vorhanden sind.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Haarfärbemittel zusätzlich andere Farbkomponenten, beispielsweise 6-Amino-2-methylphenol und 2-Amino-5-methylphenol, sowie ferner übliche direktziehende Farbstoffe, zum Beispiel Triphenylmethanfarbstoffe wie Diamond Fuchsine (C.I. 42 510) und Leather Ruby HF (C.I. 42 520), aromatische Nitrofarbstoffe wie 2-Nitro-1,4-diaminobenzol, 2-Amino-4-nitrophenol, 2-Amino-5-nitrophenol, 2-Amino-4,6-dinitrophenol, 2-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol und 2-Methylamino-5-bis-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol, Azofarbstoffe wie Acid Brown 4 (C.I. 14 805) und Dispersionsfarbstoffe wie beispielsweise 1,4-Diaminoanthrachinon und 1,4,5,8-Tetraaminoanthrachinon enthalten. Die Haarfärbemittel können diese Farbkomponenten in einer Menge von etwa 0,1 bis 4,0 Gewichtsprozent enthalten.

Selbstverständlich können die Kuppler- und Entwickler-substanzen sowie die anderen Farbkomponenten, sofern es Basen sind, auch in Form der physiologisch verträglichen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, beziehungsweise - sofern sie aromatische OH-Gruppen besitzen - in Form der Salze mit Basen, zum Beispiel als Alkalipheno-late, eingesetzt werden.

Darüberhinaus können in dem Haarfärbemittel noch weitere übliche kosmetische Zusätze, beispielsweise Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Thioglykolsäure oder Natriumsulfit, sowie Parfümöle, Komplexbildner, Netzmittel, Emulgatoren, Verdicker und Pflegestoffe enthalten sein.

Die Zubereitungsform des neuen Haarfärbemittels kann beispielsweise eine Lösung, insbesondere eine wäßrige

oder wäßrig-alkoholische Lösung sein. Die besonders bevorzugten Zubereitungsformen sind jedoch eine Creme, ein Gel oder eine Emulsion. Ihre Zusammensetzung stellt eine Mischung der Farbstoffkomponenten mit den für solche Zubereitungen üblichen Zusätzen dar.

Übliche Zusätze in Lösungen, Cremes, Emulsionen oder Gelen sind zum Beispiel Lösungsmittel wie Wasser, niedere aliphatische Alkohole, beispielsweise Ethanol, Propanol und Isopropanol, Glycerin, oder Glykole wie 1,2-Propylenglykol, weiterhin Netzmittel oder Emulgatoren aus den Klassen der anionischen, kationischen, amphoteren oder nichtionogenen oberflächenaktiven Substanzen wie Fettalkoholsulfate, oxethylierte Fettalkoholsulfate, Alkylsulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Alkyltrimethylammoniumsalze, Alkylbetaine, oxethylierte Fettalkohole, oxethylierte Nonylphenole, Fettsäurealkanolamide, oxethylierte Fettsäureester, ferner Verdicker wie höhere Fettalkohole, Stärke, Cellulosederivate, Vaseline, Paraffinöl und Fettsäuren sowie außerdem Pflegestoffe wie kationische Harze, Lanolinderivate, Cholesterin, Pantothensäure und Betain. Die erwähnten Bestandteile werden in den für solche Zwecke üblichen Mengen verwendet, zum Beispiel die Netzmittel und Emulgatoren in Konzentrationen von etwa 0,5 bis 30 Gewichtsprozent, die Verdicker in einer Menge von etwa 0,1 bis 25 Gewichtsprozent und die Pflegestoffe in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent.

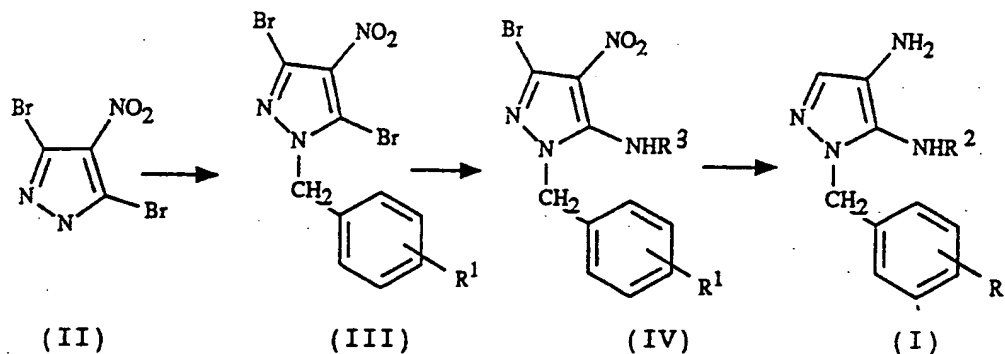
Je nach Zusammensetzung kann das erfindungsgemäße Haarfärbemittel schwach sauer, neutral oder alkalische reagieren. Insbesondere weist es einen pH-Wert von 6,0 bis 11,5 auf, wobei die basische Einstellung mit Ammoniak erfolgt. Es können aber auch organische Amine,

zum Beispiel Monoethanolamin und Triethanolamin, oder auch anorganische Basen wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid Verwendung finden. Für eine pH-Einstellung im sauren Bereich kommen zum Beispiel Phosphorsäure sowie Essigsäure oder andere organische Säuren, wie zum Beispiel Zitronensäure oder Weinsäure, in Betracht.

Für die Anwendung zur oxidativen Färbung von Haaren vermischt man das vorstehend beschriebene Haarfärbemittel unmittelbar vor dem Gebrauch mit einem Oxidationsmittel und trägt eine für die Haarfärbbehandlung ausreichende Menge, je nach Haarfülle, im allgemeinen etwa 60 bis 200 g, dieses Gemisches auf das Haar auf.

Als Oxidationsmittel zur Entwicklung der Haarfärbung kommen hauptsächlich Wasserstoffperoxid oder dessen Additionsverbindungen an Harnstoff, Melamin oder Natriumborat in Form einer 3- bis 12-prozentigen, vorzugsweise 6-prozentigen, wäßrigen Lösung, aber auch Luftsauerstoff in Betracht. Wird eine 6-prozentige Wasserstoffperoxid-Lösung als Oxidationsmittel verwendet, so beträgt das Gewichtsverhältnis zwischen Haarfärbemittel und Oxidationsmittel 5:1 bis 1:2, vorzugsweise jedoch 1:1. Größere Mengen an Oxidationsmittel werden vor allem bei höheren Farbstoffkonzentrationen im Haarfärbemittel oder wenn gleichzeitig eine stärkere Bleichung des Haares beabsichtigt ist verwendet. Man läßt das Gemisch bei 15 bis 50 Grad Celsius etwa 10 bis 45 Minuten lang, vorzugsweise 30 Minuten lang, auf das Haar einwirken, spült sodann das Haar mit Wasser aus und trocknet es. Gegebenenfalls wird im Anschluß an diese Spülung mit einem Shampoo gewaschen und eventuell mit einer schwachen organischen Säure, wie zum Beispiel Zitronensäure oder Weinsäure, nachgespült. Anschließend wird das Haar getrocknet.

Die in den erfindungsgemäßen Oxidationshaarfärbemitteln verwendeten 4,5-Diamino-pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I) lassen sich sehr gut darstellen, indem man ein 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol der allgemeinen Formel (II) mit einem geeigneten Benzylhalogenid in Gegenwart von Natriumhydrid zur Reaktion bringt, anschließend das erhaltene 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazolderivat der allgemeinen Formel (III) mit einem Amin umsetzt und das so erhaltene 5-Alkylamino-1-benzyl-3-brom-4-nitropyrazolderivat der allgemeinen Formel (IV) katalytisch reduziert.



Das als Ausgangsmaterial benötigte 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (II) ist in der Literatur beschrieben und läßt sich leicht auf folgendem Weg darstellen:

Nitrierung von Pyrazol mit Schwefelsäure/Salpetersäure liefert 4-Nitro-pyrazol in einer Ausbeute von 80 Prozent (R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, 1577 (1955)). Durch mildere Bedingungen bei der Nitrierung erhält man N-Nitro-pyrazol in Ausbeuten von 84 bis 93 Prozent (H.J. Klebe et al., Synthesis 1973, 294); das sich durch Einwirken von Schwefelsäure ebenfalls zum 4-Nitro-pyrazol umlagern läßt (R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, 1586 (1955)). Bromierung von 4-Nitro-pyrazol nach der Vorschrift von J.P.H. Juffermanns et al., J. Org. Chem. 51, 4656 (1986) liefert dann das 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (II).

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren läßt sich das 3,5-Dibrom-4-nitro-pyrazol zu den neuen 1-Benzyl-substituierten Pyrazolen der allgemeinen Formel (III) umsetzen, wobei R^1 einen Halogen-, Alkyl- beziehungsweise Alkoxyrest darstellt. Die Einführung dieser Reste kann dabei nach verschiedenen Verfahren erfolgen, so können zum Beispiel die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Umsetzung der Verbindung (II) mit Natriumhydrid in Dimethylformamid durch Zugabe der entsprechenden Benzylhalogenide erhalten werden. Der besondere Vorteil dieses Reaktionsschrittes liegt vor allem in der isomerenreinen Darstellung der N-Benzyl-substituierten Pyrazole der allgemeinen Formel (III).

Durch Austausch eines Bromatoms in der Verbindung (III) erhält man die Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (IV), in der R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, während R^3 einen C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Hydroxyalkyl-oder Benzylrest darstellt. Der Austausch des Bromatoms erfolgt hierbei durch Einwirkung einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung des entsprechenden Alkyl-, Hydroxyalkyl-oder Benzylamins. Bei diesem Reaktionsschritt wird ausschließlich das Bromatom in 5-Stellung ausgetauscht, so daß auch in diesem Reaktionsschritt nur isomerenreine Verbindungen entstehen.

Durch katalytische Reduktion lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zu unterschiedlichen 4,5-Diaminopyrazolen der allgemeinen Formel (I) umwandeln, wobei die Reduktion üblicherweise mit Wasserstoff und gebräuchlichen Katalysatoren (beispielsweise Palladium/Aktivkohle-Katalysatoren) durchgeführt wird und zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gegebenenfalls im Autoklaven unter Druck hydriert werden kann. Bei diesem Verfahren ist es insbesondere

überraschend, daß der substituierte Benzylrest der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) nicht reduktiv entfernt wird. Im Gegensatz hierzu wurden bei Vergleichsversuchen mit Verbindungen der Formel (IV), bei denen R¹ Wasserstoff darstellt, nach Reduktion in allen Fällen 4,5-Diamino-pyrazole, die in der 1-Position ein Wasserstoffatom trugen, erhalten.

Im Falle der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), bei denen R³ einen Benzylrest oder einen tertiären Butylrest darstellt, gelangt man nach reduktiver Entfernung dieser Reste zu 4,5-Diamino-pyrazol-derivaten, die nach wie vor in 1-Stellung einen substituierten Benzylrest tragen.

Prinzipiell könnte man zu entsprechenden Verbindungen der Formel (IV) auch gelangen, wenn bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), das sich in 5-Stellung befindliche Bromatom gegen eine Aminogruppe ausgetauscht werden könnte. Diese Reaktion wurde aber bei den üblichen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet, auch bei erhöhtem Druck gelingt die Einführung einer Aminogruppe nicht in präparativen Ausbeuten.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) sind durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen erhältlich.

Die Entwicklersubstanzen der Formel (I) sollen in dem Haarfärbemittel entweder als freie Basen oder in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure oder Zitronensäure, eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel (I) sind gut in Wasser löslich

und sie weisen zusätzlich eine ausgezeichnete Lagerstabilität, insbesondere als Bestandteil der hier beschriebenen Haarfärbemittel, auf.

Das erfindungsgemäße Haarfärbemittel mit einem Gehalt an 4,5-Diaminopyrazolderivaten als Entwicklersubstanzen ermöglicht Haarfärbungen mit ausgezeichneter Farbechtheit, insbesondere was die Licht-, Wasch- und Reibeechtheit anbetrifft.

Hinsichtlich der färberischen Eigenschaften bieten die erfindungsgemäßen Haarfärbemittel Möglichkeiten, die weit über einen Ersatz der üblicherweise verwendeten 4-Aminophenole hinausgehen. So lassen sich brillante Rottöne mit außerordentlicher Farbtiefe erzeugen, wie sie mit den gängigen Farbkomponenten nicht zu erzielen sind. Neben dieser Anwendung im hochmodischen Bereich können aber auch durch die Verwendung in Kombination mit geeigneten Kupplungskomponenten natürliche Farbtöne erzeugt werden, ohne daß eine weitere Entwicklungskomponente vom Typ der p-Phenylendiamine erforderlich wäre.

Die sehr guten färberischen Eigenschaften der Haarfärbemittel gemäß der vorliegenden Anmeldung zeigen sich weiterhin darin, daß diese Mittel eine Anfärbung von ergrauten, chemisch nicht vorgeschädigten Haaren problemlos und mit guter Deckkraft ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind ferner die neuen 4,5-Diaminopyrazolderivate der allgemeinen Formel (I), wobei insbesondere

4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol,
4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol,
4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazol,
4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazol,
4-Amino-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-pyrazol und
4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-(4'-methoxybenzyl)-
pyrazol zu nennen sind.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf zu beschränken.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1: Synthese von 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitro-pyrazolen der allgemeinen Formel (III)

Allgemeine Vorschrift

Zu 1,75 g (70,0 mmol) Natriumhydrid (96 % in 150 ml absolutem Dimethylformamid (DMF)) werden über einen Zeitraum von 1 Stunde 19,0 g (70,0 mmol) 3,5-Dibrom-4-nitro-pyrazol in 90 ml absolutem DMF getropft. Man beobachtet eine Erwärmung der Reaktionslösung und starke Gasentwicklung. Sobald sich die Gasentwicklung gelegt hat, liegt eine klare orangene Lösung vor. Nun werden 70,0 mmol Benzylhalogenid in 30 ml DMF zugetropft und es wird 3 Stunden auf 80 °Celsius erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methylenchlorid umkristallisiert.

I. 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzol)-4-nitro-pyrazol Benzylhalogenid: 4-Methoxybenzylchlorid

Nach der allgemeinen Vorschrift erhält man 21,7 g (79 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol mit einem Schmelzpunkt von 115 bis 118 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz), DMSO- d_6 : δ =
3,78 (s; 3H; OCH₃);
5,30 (s; 2H; -CH₂-)
und 7,07 ppm (m; 4H;
Ph-H)

MS (70 eV): m/e = 393 (M⁺)

II. 3,5-Dibrom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol
Benzylhalogenid: 3-Methoxybenzylchlorid

Nach der allgemeinen Vorschrift erhält man 26 g (96 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol mit einem Schmelzpunkt von 130 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (MHz), DMSO-d_6 : δ =
3,74 (s; 3H; OCH_3);
5,48 (s; 2H; $-\text{CH}_2-$)
6,76-6,93 (m; 3H; 3H;
Ph-H) und 7,30 ppm
(dd; $J=8\text{Hz}$; 1H; Ph-5H)

MS (70 eV):m/e= 393 (M^+)

III. 3,5-Dibrom-1-(4'-Methylbenzyl)-4-nitro-pyrazol
Benzylhalogenid: 4-Methylbenzylchlorid

Nach der allgemeinen Vorschrift erhält man 18 g (68 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(4'-methylbenzyl)-4-nitropyrazol mit einem Schmelzpunkt von 108 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ =
2,28 (s; 3H; $-\text{CH}_3$);
5,45 (s; 2H; $-\text{CH}_2-$)
und 7,18 ppm (m; 4H;
Ph-H)

MS (70 eV):m/e= 375 (M^+)

IV. 3,5-Dibrom-1-(4'-Chlorbenzyl)-4-nitro-pyrazol

Benzylhalogenid: 4-Chlorbenzylchlorid

Nach der allgemeinen Vorschrift erhält man 25 g (91 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(4'-chlorbenzyl)-4-nitro-pyrazol mit einem Schmelzpunkt von 109 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ =
5,51 (s; 2H; $-\text{CH}_2$);
7,28 (d; $J=8,4$ Hz; 2H;
Ph-3H und Ph-5H) und
7,75 ppm (d; $J=8,4$ Hz;
2H; Ph-2H und Ph-6H)

MS (70 eV): m/e = 395 (M^+)

Beispiel 2: Synthese von 5-Alkylamino-1-benzyl-3-brom-4-nitro-pyrazolen der allgemeinen Formel (IV)

I. Darstellung von 3-Brom-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol

3,93 g (10,0 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden unter Rühren mit 100 ml einer 40-prozentigen wäßrigen Methylaminlösung (1,28 mol) versetzt. Man beobachtet eine Farbänderung der Reaktionslösung nach gelb. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 60 Grad Celsius gerührt. Man extrahiert die gelb-orange Lösung, aus der bereits eine gelbe Substanz auskristallisiert ist, dreimal mit je 200 ml Essigester, trocknet über Calciumchlorid und filtriert den öligen Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 2,54 g (75 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 144 bis 147 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,67 (q; 1H; $J=6$ Hz; - NH; mit D_2O austauschbar), 7,00 (m; 4H; Ph-H), 5,33 (s; 2H; $-\text{CH}_2\text{PH-OCH}_3$) 3,72 (s; 3H; $-\text{OCH}_3$) und 3,05 ppm (d; 3H; $J=6$ Hz; $-\text{CH}_3$)

MS (70 eV): m/e = 342 (M^+)

II. Synthese von 3-Brom-5-(2'-hydroxyethylamino)-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol

4,00 g (10,0 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden in 30 ml Ethanol mit 0,61 g (10,0 mmol) Ethanolamin versetzt und bei 70 Grad Celsius über Nacht gerührt. Ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß eine ungefähr 50-prozentige Umsetzung erfolgt ist. Es werden weitere 0,60 g (10,0 mmol) Ethanolamin zugesetzt und 2 Stunden bei 70 Grad Celsius gerührt. Nun ist im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Methylenchlorid) neben wenig Edukt ein einziges Reaktionsprodukt zu finden. Man gießt die Reaktionsmischung auf Wasser, wobei eine gelbe Substanz kristallisiert, die abgesaugt wird.

Ausbeute: 3,39 g (91 Prozent der Theorie) 3-Brom-5-(2-hydroxyethylamino)-1-(4-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol mit einem Schmelzpunkt von 112 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,50 (s; breit; 1H; -NH; mit D_2O austauschbar), 7,05 (m; 4H; Ph-H), 5,34 (s; 2H; $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 5,00 (s; breit; 1H; -OH; mit D_2O austauschbar), 3,75 (s; 3H; - OCH_3) und 3,45 ppm (m; 4H; - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)

MS (70 eV):m/e= 372 (M^+)

III. Synthese von 3-Brom-5-tert-butylamino-1-(4'-methoxybenzyl)-4'-nitropyrazol

0,50 g (1,28 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 10 g tert-Butylamin in 40 ml Ethanol 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung gießt man in 100 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Essigester. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan adsorptiv filtriert.

Ausbeute: 490 mg (99 Prozent der Theorie) 3-Brom-5-tert-butylamino-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol als blaßgelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 72 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,00 ppm (m; 4H; Ph-H), 5,32 (s; 1H; N-H; mit D₂O austauschbar), 5,22 (s; 2H; 1N-CH₂-), 3,70 (s; 3H; OCH₃) und 1,18 ppm (s; 9H; -C(CH₃)₃)

MS (70 eV): m/e= 394 (M⁺)

IV. Synthese von 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol

4,00 g (10,0 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden in 30 ml Ethanol mit 11,0 g (100 mmol) Benzylamin versetzt. Man erhitzt 3,5 Stunden zum Sieden. Man gießt die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 100 ml Essigester. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat filtriert man den öligen Rückstand adsorptiv an Kieselgel mit Hexan/Chloroform (1:2).

Ausbeute: 4,13 g (99 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol mit einem Schmelzpunkt von 125 bis 127 Grad Celsius (Hexan/Chloroform 1:2)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,93 (t; 1H; $J=6\text{Hz}$; -NH; mit D_2O austauschbar) 7,40-6,80 (m; 9H; Ph-H), 5,15 (s; 2H; $\text{CH}_3\text{O-Ph-CH}_2$), 4,58 (d; 2H; $J=6\text{Hz}$; -NH- CH_2 -; nach D_2O -Austausch s) und 3,73 ppm (s; 3H; - OCH_3)

MS (70 eV): m/e = 418 (M^+)

V. Synthese von 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methylbenzyl)-4-nitropyrazol

15 g (40 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-methylbenzyl)-4-nitropyrazol werden in 120 ml Ethanol mit 15 ml Benzylamin versetzt. Nach 1 Stunde Erwärmen wird auf Eis gegossen, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 10,0 g (62 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methylbenzyl)-4-nitro-pyrazol mit einem Schmelzpunkt von 108 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,29 (s; 3H; - CH_3); 4,54 (d; $J=6,4\text{Hz}$; 2H; NH- CH_2 -; nach D_2O -Austausch s); 5,51 (s; 2H; 1- CH_2); 7,15-7,35 (m; 9H; Ph-H) und

8,00 ppm (t, J=6,4
Hz; 1H; NH; tauscht
mit D₂O aus)

MS (70 eV):m/e= 400 (M⁺)

VI. Synthese von 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-chlorbenzyl)-4-nitropyrazol

9,88 g (25 mmol) 3,5-Dibrom-1-(4'-chlorbenzyl)-4-nitropyrazol werden in 50 ml Ethanol mit 15 ml Benzylamin 1 Stunde erwärmt. Man gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute: 8 g (76 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-chlorbenzyl)-4-nitropyrazol mit einem Schmelzpunkt von 139 bis 141 Grad Celsius.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆):δ= 4,54 (d; J=5,4Hz; 2H; NH-CH₂-; nach D₂O-Austausch s), 5,23 (s; 2H; 1-CH₂-); 7,10-7,38 (m; 9H; Ph-H) und 8,00 (t; 1H; -NH; tauscht mit D₂O aus)

MS (70 eV):m/e= 421 (M⁺)

VII. Synthese von 5-Benzylamino-3-brom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol

7,8 g (20 mmol) 3,5-Dibrom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol werden 1 Stunde mit 15 ml Benzylamin auf 80 Grad Celsius erwärmt. Man gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute: 5,8 g (70 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol mit einem Schmelzpunkt von 98 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,54 (d; $J=6,0$ Hz; 2H; NH-CH₂- nach D₂O-Austausch s); 5,19 (s; 2H; 1-CH₂-); 6,00-7,33 (m; 9H; Ph-H) und 8,02 (t; $J=6,0$ Hz; 1H, NH; tauscht mit D₂O aus)

MS (70 eV): m/e = 417 (M^+)

Beispiel 3: Synthese von 1-Benzyl-4,5-diamino-pyrazolen der allgemeinen Formel (I)

Hydrierung von 5-Alkylamino-1-benzyl-3-brom-4-nitro-pyrazolen der allgemeinen Formel (IV).

Allgemeine Vorschrift A:

Das 1-Alkyl-5-aminoalkyl-3-brom-4-nitropyrazol wird mit 130 ml Ethanol und 2 Spatelspitzen eines Palladium/Aktivkohle-Katalysators (10 %) in den Autoklaven (250 ml) überführt und während des angegebenen Zeitraumes bei 50 bar Wasserstoffatmosphäre und Raumtemperatur (20 bis 30 Grad Celsius) gerührt. Nach Reaktionsende saugt man mit einer Wasserstrahlpumpe die Reaktionsmischung in einen Glaskolben und filtriert sofort über eine Glasfritte. Das Filtrat wird mit einer äquimolaren Menge konzentrierter Schwefelsäure (97 %) versetzt.

I. Synthese von 4-Amino-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylaminopyrazol

1,04 g (3,00 mmol) 3-Brom-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-4-nitro-pyrazol werden 2 Stunden analog Vorschrift A hydriert. Man versetzt mit 0,30 g (2,80 mmol) konzentrierter Schwefelsäure (97 Prozent). Nach Einengen erhält man 0,86 g (87 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-pyrazol-hydrosulfat in Form eines Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ =	9,60-7,73 (s; breit; 7H; -NH; -NH ₂ ; H ₂ SO ₄ ; mit D ₂ O austauschbar), 7,51 (s; 1H; 3-H), 7,02 (m; 4H; Ph-H), 5,13 (s; 2H; -CH ₂ -Ph- OCH ₃), 3,70 (s; 3H; -OCH ₃) und 2,80 ppm (s; 3H; CH ₃ NH-)
---	--

MS (70 eV): m/e = 232 (M⁺)

II. Synthese von 4-Amino-5-(2'-hydroxyethylamino)-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol

1,04 g (2,80 mmol) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethylamino)-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden 3 Stunden analog Arbeitsvorschrift A hydriert. Man erhält 0,81 g (80 Prozent der Theorie) 4-Amino-5-(2'-hydroxyethylamino)-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol-hydrosulfat in Form eines Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,66-3,83 (s; breit; 9H; -NH; -NH₂-OH, H₂SO₄ mit D₂O austauschbar), 7,37 (s; 1H; 3-H), 7,00 (m; 4H; Ph-H), 5,13 (s; 2H; CH₃O-Ph-CH₂-), 3,73 (s; 3H; -OCH₃) und 3,67-3,32 ppm (m; 4H; -CH₂-CH₂-)

MS (79 eV): m/e = 262 (M⁺)

III. Synthese von 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol

a) 1,00 g (2,40 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden 3 Stunden lang analog Vorschrift A hydriert.

Ausbeute: 590 mg (78 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazolhydrosulfat mit einem Schmelzpunkt von 186 bis 187 Grad Celsius.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,10-5,51 (s; breit; 7H; 2 $-\text{NH}_2$; H_2SO_4 ; mit D_2O austauschbar), 7,30 (s; 1H; 3-H), 7,05 (m; 4H; Ph-H), 5,12 (s; 2H; $\text{CH}_3\text{O-Ph-CH}_2-$) und 3,73 ppm (s; 3H; $-\text{OCH}_3$)

MS (70 eV): m/e = 218 (M^+)

b) 260 mg (0,68 mmol) 3-Brom-5-tert-butylamino-1-(4'-methoxybenzyl)-4-nitropyrazol werden in 100 ml absolutem Ethanol mit 2 Spatelspitzen Palladium-Aktivkohle-Katalysator versetzt und 2 Stunden bei 50 bar und Raumtemperatur hydriert.

Ausbeute: 170 mg (79 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol-hydrosulfat vom Schmelzpunkt 186 bis 187 Grad Celsius.

IV. Synthese von 4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol

1,64 g (4 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(3'-methoxybenzyl)-4-nitro-pyrazol werden 4 Stunden analog Vorschrift A hydriert. Man erhält 1,0 g (82 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazolhydro-sulfat mit einem Schmelzpunkt von 185 Grad Celsius (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ =
7,43 (s; 1H; 3-H),
7,23 (dd; $J=7,2\text{Hz}$ und
8,1 Hz; 1H; Ph-3H);
6,84 (d; $J=8,3\text{Hz}$; 1H;
Ph-4H); 6,73 (s; 1H;
Ph-1H); 6,71 (d;
 $J=7\text{Hz}$; 1H; Ph-2H);
6,5-5,5 (s; breit; 6H;
 NH_2 ; H_2SO_4 ; tauscht
mit D_2O aus); 5,18 (s;
2H; $-\text{CH}_2-$) und 3,70
ppm (s; 3H; $-\text{OCH}_3$)

MS (70 eV): m/e = 218 (M^+)

V. Synthese von 4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazol

3,0 g (7,5 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-methylbenzyl)-4-nitropyrazol werden 4 Stunden analog Vorschrift A hydriert. Man erhält 1,90 g (84 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazolhydrosulfat mit einem Schmelzpunkt von 163 bis 167 Grad Celsius (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,31 (s; 1H; 3-H),
7,21-7,05 m; 4H;
Ph-H); 5,8-6,7 (s; 6H;
NH₂; H₂SO₄; tauscht
mit D₂O aus); 5,12 (s;
2H; -CH₂-) und 2,26
ppm (s; 3H; -CH₃)

MS (70 eV):m/e= 202 (M⁺)

VI. Synthese von 4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazol

3,15 g (7,5 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(4'-chlorbenzyl)-4-nitropyrazol werden 3 Stunden nach Vorschrift A hydriert. Man erhält 2 g (82 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazolhydrosulfat mit einem Schmelzpunkt von 188 Grad Celsius (unter Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,13-7,39 (m; 5H; 3-H
und Ph-H); 6,0-6,8 (s;
breit; 6H; NH₂; H₂SO₄,
tauscht mit D₂O aus)
und 5,12 ppm (s; 2H;
-CH₂-)

MS (70 eV):m/e= 222 (M⁺)

Für sämtliche NMR-Spektren gilt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett,
m = Multiplett

Haarfärbebeispiele**Beispiel 4: Haarfärbemittel in Gelform**

1,51 g	4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol- hydrosulfat
0,65 g	5-Amino-2-methylphenol
0,15 g	Natriumsulfit
5,00 g	Laurylalkohol-diglycoethersulfat-Natrium- salz (28-prozentige wäßrige Lösung)
1,00 g	Hydroxyethylcellulose, hochviskos
10,00 g	Ammoniak (22-prozentige wäßrige Lösung)
<u>81,69 g</u>	Wasser
100,00 g	

50 g des vorstehenden Haarfärbemittels werden kurz vor dem Gebrauch mit 50 g Wasserstoffperoxidlösung (6-prozentig) vermischt und das Gemisch anschließend auf blonde Naturhaare aufgetragen. Nach einer Einwirkzeit von 30 Minuten bei 40 Grad Celsius wird das Haar mit Wasser gespült und getrocknet. Das Haar hat eine intensive leuchtende rotorange Färbung erhalten.

Beispiel 5: Haarfärbelösung

1,60 g	4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol- hydrosulfat
0,45 g	3-Aminophenol
0,30 g	2-Amino-4-(2'-hydroxyethyl)amino-anisol- sulfat
10,00 g	Laurylalkohol-diglycoethersulfat-Natrium- salz (28-prozentige wäßrige Lösung)
10,00 g	Ammoniak (22-prozentige wäßrige Lösung)
<u>77,65 g</u>	Wasser
100,00 g	

Man vermischt kurz vor dem Gebrauch 50 g des vorstehend beschriebenen Haarfärbemittels mit 50 g Wasserstoffperoxidlösung (6-prozentig) und läßt die Mischung 30 Minuten bei 40 Grad Celsius auf blonde Naturhaare einwirken. Das Haar wird mit Wasser gespült und getrocknet. Das Haar ist in einem modischen Bordeauxton gefärbt.

Beispiele 6 bis 23: Haarfärbelösungen

Es werden Haarfärbelösungen folgender Zusammensetzung hergestellt:

0,025 mol	Entwickler nach Tabelle 1
0,025 mol	Kuppler nach Tabelle 1
10,00 g	Laurylalkohol-diglycoethersulfat-Natrium- salz (28-prozentige wäßrige Lösung)
10,00 g	Ammoniak (22-prozentige wäßrige Lösung)
<u>ad 100,00 g</u>	Wasser
100,00 g	

Die Haarfärbelösungen werden gemäß Beispiel 5 zubereitet und auf zu 90 Prozent ergraute, menschliche Haare aufgetragen. Die resultierenden Färbungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1:

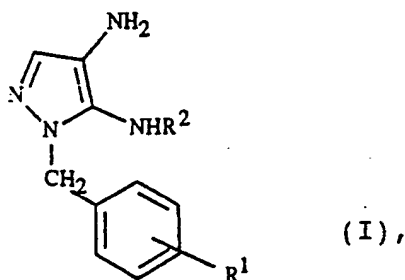
Bsp.	Entwickler der Formel (I) aus Her- stellungs- beispiel	Kuppler	Farbe
6	3/I	5-Amino-2-methyl-phenol	leuchtend rot
7	3/II	5-Amino-2-methyl-phenol	rot
8	3/III	5-Amino-2-methyl-phenol	leuchtend orange
9	3/IV	5-Amino-2-methyl-phenol	leuchtend orange
10	3/V	3-Amino-phenol	rot
11	3/VI	3-Amino-phenol	leuchtend rot
12	3/I	2-Amino-4-(2'-hydroxy-ethyl)amino-anisol-sulfat	blauviolett
13	3/II	2-Amino-4-(2'-hydroxy-ethyl)amino-anisol-sulfat	violett
14	3/III	2-Amino-4-(2'-hydroxy-ethyl)amino-anisol-sulfat	dunkelviolett
15	3/IV	2-Amino-4-(2'-hydroxy-ethyl)amino-anisol-sulfat	dunkelviolett
16	3/V	4-(2'-hydroxyethyl)-amino-1,2-methylendioxybenzol	dunkelrot
17	3/VI	4-(2'-hydroxyethyl)-amino-1,2-methylendioxybenzol	dunkelrot
18	3/I	α -Naphthol	braunrot

Fortsetzung Tabelle 1:

Bsp.	Entwickler der Formel (I) aus Her- stellungs- beispiel	Kuppler	Farbe
19	3/II	α -Naphthol	violett
20	3/III	α -Naphthol	leuchtend violett
21	3/IV	α -Naphthol	leuchtend violett
22	3/V	α -Naphthol	leuchtend violett
23	3/VI	α -Naphthol	hellviolett

Patentansprüche

1. Mittel zur oxidativen Färbung von Haaren auf der Basis einer Entwicklersubstanz-Kupplersubstanz-Kombination, dadurch gekennzeichnet, daß es als Entwicklersubstanz ein 4,5-Diaminopyrazol der allgemeinen Formel (I)

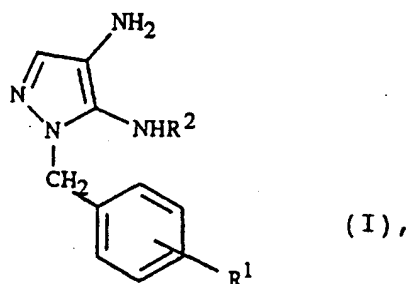


in der R¹ Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R² Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet oder dessen physiologisch verträgliche, wasserlösliche Salze enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Entwicklersubstanz der allgemeinen Formel (I) ausgewählt ist aus 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol, 4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazol, 4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazol und 4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Entwicklersubstanz der Formel (I) in einer Menge von 0,01 bis 3,0 Gewichtsprozent enthalten ist.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kupplersubstanz ausgewählt ist aus α -Naphthol, Resorcin, 4-Chlorresorcin, 4,6-Dichlorresorcin, 2-Methylresorcin, 2-Amino-4-(2'-hydroxyethyl)amino-anisol, 5-Amino-2-methylphenol, 3-Amino-2-methylphenol, 4-Hydroxy-1,2-methylenedioxybenzol, 4-Amino-1,2-methylenedioxybenzol, 4-(2'-Hydroxyethyl)amino-1,2-methylenedioxybenzol, 2,4-Diaminophenetol, 2,4-Diamino-5-methylphenetol, 2,4-Diaminobenzylalkohol, m-Phenylendiamin, 2,4-Diaminophenoxyethanol, 4-Hydroxyindol, 3-Amino-5-hydroxy-2,6-dimethoxypyridin und 3,5-Diamino-2,6-dimethoxypyridin.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtmenge der Entwickler-substanz-Kupplersubstanz-Kombination 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent beträgt.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es eine zusätzliche Farbkomponente enthält, die ausgewählt ist aus 6-Amino-2-methylphenol, 2-Amino-5-methylphenol, Diamond Fuchsine (C.I. 42 510), Leather Ruby HF (C.I. 42 520), 2-Nitro-1,4-diaminobenzol, 2-Amino-4-nitrophenol, 2-Amino-5-nitrophenol, 2-Amino-4,6-dinitrophenol, 2-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol, 2-Methylamino-5-bis-(2'-hydroxyethyl)amino-nitrobenzol, Acid Brown 4 (C.I. 14 805), 1,4-Diaminoanthrachinon und 1,4,5,8-Tetraaminoanthrachinon.

7. 4,5-Diamino-pyrazole der allgemeinen Formel (I)



in der R^1 Halogen, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R^2 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxyalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

8. 4,5-Diamino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol
9. 4,5-Diamino-1-(4'-methylbenzyl)-pyrazol
10. 4,5-Diamino-1-(4'-chlorbenzyl)-pyrazol
11. 4,5-Diamino-1-(3'-methoxybenzyl)-pyrazol
12. 4-Amino-1-(4'-methoxybenzyl)-5-methylamino-pyrazol
13. 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-(4'-methoxybenzyl)-pyrazol

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D231/38 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4 July 1990 cited in the application see claims 1-15 -----	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 1993

Date of mailing of the international search report

- 7. 12. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

formation on patent family members

PCT/EP 93/02641

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02641

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D231/38 A61K7/13

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4. Juli 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-15 -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 7. 12. 93

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02641

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0375977	04-07-90	DE-A- 3843892	28-06-90
		WO-A- 9007504	12-07-90
		US-A- 5061289	29-10-91

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.